

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf. [Direktor: Prof. Dr. M. Askanazy.])

## Die pathologisch-histologischen Befunde im oberen Verdauungskanal bei perniziöser Anämie.

Von

Dr. med. W. Dreifuß,  
Assistent.

(Eingegangen am 46. Januar 1924.)

Die pathologische Anatomie des Symptomenkomplexes der perniziösen Anämie hat so zahlreiche und ins einzelne gehende Bearbeitungen erfahren, daß, wie sich *Naegeli* ausdrückt, zur weiteren Erforschung „mit morphologischen Gesichtspunkten auf diesem Gebiet vorläufig nicht weiterzukommen“ ist. Dem Blutbild, der Histologie des Knochenmarks, des Magendarmkanals, des Zentralnervensystems dürfte mit unseren heutigen technischen Hilfsmitteln wohl nicht viel zuzufügen sein.

Um so erstaunlicher ist es, daß der obere Darmtraktus, nämlich Mundhöhle, Pharynx und Speiseröhre, einer genauen mikroskopischen Untersuchung ermangeln, obgleich schon beinahe bei den ersten Beschreibungen der perniziösen Anämie auf das Mitergriffensein dieser Organe hingewiesen wurde [vgl. *Hunter*<sup>1)</sup>]. Es wird schon lange besonders den Veränderungen der Zunge große Bedeutung beigemessen, sei es als diagnostischer Hinweis wegen ihrer erheblichen Regelmäßigkeit, sei es in der Erörterung über die Pathogenese des ganzen Krankheitsbildes. Als gewichtiges Frühsymptom erklären sie unter andern *Lazarus*<sup>2)</sup>, *Tuerk*<sup>3)</sup>, *Naegeli*<sup>4)</sup>, *Matthes*<sup>5)</sup>, *Schaumann*<sup>6)</sup>, *Stern*<sup>7)</sup>, *Zabel*<sup>8)</sup>, *Zimmermann*<sup>9)</sup>. *Pappenheim*<sup>10)</sup> findet die *Huntersche* Zunge zwar relativ selten, betrachtet sie aber da, „wo sie sich findet, geradezu als pathognostisch“. *Hunter*<sup>11)</sup> geht so weit, das ganze Krankheitsbild der perniziösen Anämie

<sup>1)</sup> *Severest Anaemias* 1910. (Hier historische Übersicht.)

<sup>2)</sup> *Dtsch. med. Wochenschr.* 1896; *Berl. klin. Wochenschr.* 1912.

<sup>3)</sup> *Lehrb. d. Blutkrankh.* 1912; *Dtsch. med. Wochenschr.* 1914.

<sup>4)</sup> *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 1917.

<sup>5)</sup> *Münch. med. Wochenschr.* 1913.

<sup>6)</sup> *Dtsch. med. Wochenschr.* 1910 u. 1912.

<sup>7)</sup> *Dtsch. med. Wochenschr.* 1914.

<sup>8)</sup> *Klin. therap. Wochenschr.* 1913.

<sup>9)</sup> *Münch. med. Wochenschr.* 1917.

<sup>10)</sup> In *Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie* 8.

<sup>11)</sup> *Brit. med. Journal* 1922.

von gewissen Veränderungen der Mundschleimhaut abhängig zu machen, und nennt es, unter Ausschluß der Formen mit bekannter Ätiologie, „Glossitic Anaemie“.

Klinisch äußert sich die Mundhöhlenaffektion in Hyperämie und Schwellung der Zungenpapillen, hauptsächlich am Zungenrand. Das Ödem kann mitunter so stark werden, daß die Papillen als Bläschen imponieren. Als weitere Lokalisation trifft man den weichen Gaumen und den Rachen. Die Rötung und Erhabenheit der Papillen geht im allgemeinen nicht parallel der Schmerhaftigkeit. Ausgedehnte Glossitiden können schmerzlos, ganz leicht entzündete Zungenstellen höchst hinderlich sein [Gruening<sup>1)</sup>].

Histologische Mitteilungen liegen uns, wie erwähnt, in äußerst geringer Zahl vor.

In seiner Monographie über schwere Anämien gibt *Hunter* Abbildungen von einigen mikroskopisch untersuchten Zungen. Er fand Epithelverdünnungen, bisweilen Nekrose desselben, ferner Ödem und Rundzelleninfiltrate im Gerüst der oberflächlichsten Schleimhautpartien. Aus der Tiefe der Zungenmuskulatur konnte er in einem Falle Streptokokken züchten. Weiter geht er in seiner vorwiegend klinischen Studie hier nicht ins einzelne.

Neuerdings hat *Zimmermann* die Zungenschleimhaut eines an perni ziöser Anämie Verstorbenen untersuchen können. Schon anamnestisch hatte er ziemlich hochgradige, periodisch wiederkehrende Beschwerden der Mundhöhle festgestellt und fand nun im Mikroskop Hypertrophie der Zungenpapillen mit teils verdicktem, teils verdünntem Epithelbelag. Darunter lag ein dichtes Infiltrat von Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen. Die zahlreich entwickelten Capillaren waren vollgestopft mit Leukocyten. An der Oberfläche der Zunge fand sich im übrigen Soor. Leider gibt *Zimmermann* nicht an, wie tief dieser reicht, so daß wir nicht sicher wissen, wieviel von den Entzündungserscheinungen dem Pilze zuzuschreiben ist. Die Entzündung bei Soor pflegt sich im allgemeinen ja oberflächlich zu halten. Ferner sei im voraus bemerkt, daß sich auch in einem unserer Fälle Oidium, allerdings ganz oberflächlich im Epithel, nachweisen ließ und sicherlich nicht für die hochgradigen entzündlichen Veränderungen der Zungenschleimhaut verantwortlich gemacht werden konnte.

Ob der von *Michelson*<sup>2)</sup> als *Glossitis exfoliativa superficialis chronica Möller* bezeichnete Fall, der von *S. Askanazy* histologisch untersucht wurde, der perni ziösen Anämie zuzurechnen ist, läßt sich nicht entscheiden. Jedenfalls handelte es sich um wiederkehrende Zungenveränderungen bei einem blassen, geschwächten 23 jähr. Mädchen, das zugleich Trägerin eines Botriocephalus war. Histologie:

<sup>1)</sup> Intraorale Veränderungen bei pern. Anämie. Inaug.-Diss. Zürich 1920.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1890.

kleinzelliges Infiltrat der oberen Schleimhautteile, stellenweise Epitheldefekt oder Verdünnung.

Es schien deshalb nicht wertlos, eine größere Reihe von Zungen an perniziöser Anämie verstorbener Kranker mikroskopisch zu untersuchen, ferner auch deren Rachen und Speiseröhre, da meines Wissens pathologisch-anatomische Untersuchungen über letztere überhaupt nie veröffentlicht worden sind und da bei der so typischen Atrophie der Magenschleimhaut die genaue Kenntnis des vollständigen Verdauungsschlauches zur Ergänzung des Sektionsbildes unerlässlich ist.

Die Zunge ist in der Pathologie oft etwas stiefmütterlich behandelt worden. Deshalb waren histologische Paralleluntersuchungen an diesem Organ, das so mannigfaltigen Schädigungen von der Außenwelt ausgesetzt und das auch bei recht vielen inneren Erkrankungen mit ergriffen ist, unumgänglich notwendig. In einer Arbeit am hiesigen Institut hat *F. Domergue*<sup>1)</sup> kürzlich eine große Anzahl von planlos ausgewählten Zungen bei Leuten, die an den verschiedensten Krankheiten gestorben waren, untersucht.

Von 76 durchmusterten Zungen waren 53 ohne merkliche pathologische Veränderungen. Unter den Zungen, die krankhaft verändert waren, befanden sich

1. solche bei ungenügender Mundpflege,
2. solche mit schwereren Veränderungen im Verdauungstrakt (Carcinome des Pharynx, des Magens, des Rectums; chronische Magenulcera, Peritonitiden),
3. solche bei Schwächungen des Allgemeinzustandes (die verschiedensten Tuberkulosen, akute und chronische Nephritiden, Herz- und Gefäßleiden usw.),
4. solche, bei denen die Zungenaffektion ein Symptom der Krankheit selbst darstellt:

- a) Perniziöse Anämie,
- b) sekundäre Anämien.

Abgesehen von einigen tuberkulösen Zungen waren die Veränderungen in allen Fällen ohne Eigenart in Form von Lymphocyten-, Plasmazellen- und seltener Leukozyteninfiltraten in den obersten Schleimhautteilen. Als auffällig hebt er hervor, daß die Veränderungen bei perniziöser Anämie diejenigen bei anderen Leiden und besonders bei sekundären Anämien an Stärke um vieles übertreffen. Dabei weist *Domergue* darauf hin, daß vielleicht die histologischen Zungenbefunde in nicht ganz sicheren Fällen von *Biermerscher Krankheit* bei der pathologisch-anatomischen Diagnosestellung mit ins Gewicht fallen können.

Ich möchte nun über meine eigenen Fälle berichten.

*Fall 1.* (Autopsie 233/23.) Frau von 72 Jahren.

*Klinische Diagnose:* Perniziöse Anämie. Zunge keine besonderen Erscheinungen oder Beschwerden in der Vergangenheit. Stuhl o. B.

*Anatomische Diagnose:* Perniziöse Anämie. Rotes Femurmark. Hämosiderosis der Leber. Fettdegeneration des Herzens. Keine Parasiten.

*Histologische Untersuchung.* a) *Zungenspitze:* Die Epithelbekleidung von ungefähr normaler Dicke überdeckt die ödematischen Papillen. Die Fibroblasten der letzteren sind geschwollen und erreichen erst in den unter den Papillen gelegenen Partien wieder kleinere, normale Ausmaße. Die Gefäße der Papillen

<sup>1)</sup> La Langue dans les affections pathologiques générales. I.-Diss. Genf 1922.

sind an Zahl bedeutend vermehrt und in Wucherung durch endotheliale Riesenzellen begriffen. Zwischen den Capillaren sieht man in den Papillen ein dichtes Infiltrat von Lymphocyten und Leukocyten. An einer Stelle hat sich zwischen dem Stratum Malpighii, das hier etwas verbreitert ist, und der darüber liegenden parakeratotischen breiten Hornschicht ein intraepithelialer Absciß von polynukleären Leukocyten entwickelt, in dem sich einige Staphylokokken nachweisen lassen. Kein Soor. Die serösen Speicheldrüsen in der Tiefe zeigen auffällig deutliche Sekretgranula und überall erweiterte Ausführungsgänge. — b) *Seitenrand der Zunge*: Das dünne, stellenweise papillenlose Epithel überkleidet ein Schleimhautgerüst vom Aussehen eines Granulationsgewebes, das reichlich von polynukleären Leukocyten durchsetzt ist. Daneben sieht man große Zellen mit 2—3 Kernen in der Mitte, *Russel-Körperchen* und viel Hämosiderin, teils intra-, teils extracellulär. Leukocytose in den Gefäßen. Kleine Herde fibrinoider Nekrose an verschiedenen Orten im Schleimhautbindegewebe, daneben auch einige ausgedehntere Blutungen zwischen den Bindegewebefasern. Muskulatur reich an Fettgewebe, ohne Entzündungserscheinungen. — c) *Zungengrund*: Epithel ohne Besonderheiten. Die Lymphknötchen wenig stark entwickelt. Dazwischen sieht man in den obersten Schleimhauptpartien ein Granulationsgewebe aus zahlreichen, geschwollenen Fibroblasten, jungen Blutgefäßen, Plasmazellen, Lymphocyten und Leukocyten. Dazwischen sehr lockeres fasriges Flechtwerk und *Russel-Körperchen*. Auch im Zwischengewebe der oberflächlichen Zungenspeicheldrüsen sieht man ein leichtes Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen. — d) *Rachen*: Stellenweise fehlen die Papillen in der Schleimhaut. An solchen Orten ist die überall vorhandene Lymphocyteninfiltration etwas dichter. Die Schleimdrüsen besitzen dichte Plasmazellenmäntel um die Ausführungsgänge. — e) *Speiseröhre*: Ein diffuses leichtes Lymphocyten- und vor allen Plasmazelleninfiltrat findet sich in der lockeren Schleimhaut und um die Schleimdrüsen. Ferner sieht man da und dort hyaline Körper und Mastzellen.

*Histologische Diagnose*: Chronische Glossitis mit deutlichen Granulationserscheinungen in allen Teilen der Zungenschleimhaut. Stellenweise Epithelwucherung, anderswo Epithellücken mit Fibrinausscheidungen an der Oberfläche und in der Tiefe; teilweise bedeutende Mengen von polynukleären Leukocyten. Chronische Pharyngitis und Oesophagitis.

*Fall 2. (Autopsie 318/20.) Frau von 66 Jahren.*

*Klinische Diagnose*: Perniziöse Anämie. Stuhl o. B. Nichts über Zungenbeschwerden in der Anamnese.

*Anatomische Diagnose*: Schwere Anämie. Rotes Femurmark. Hämosiderose in Leber und Nieren. Erythroblasten in der Milz. Multiple Ekchymosen. Mitralsstenose.

*Histologische Untersuchung*. a) *Zungenspitze*: Die mit hohen Papillen besetzte Oberseite der Zungenspitze zeigt dichte Durchsetzung des Schleimhautbindegewebes mit Lymphocyten und Plasmazellen. In schmalen Papillen ist die ganze Breite durchsetzt, in den größeren sind es nur die Randpartien, stellenweise so dicht, daß darin nur spärliche Bindegewebefasern zu finden sind. Ferner haben wir *Russel-Körperchen* und Mastzellen in großer Menge. Nur an wenigen Stellen intravasculäre Leukocytose. Das von polynukleären Leukocyten durchwanderte Epithel zeigt oft bis in die dritte und vierte Zellage hinauf zerstreute Mitosen als Zeichen starker Ersatzbildung. Die Epithelzellen selbst sind deutlich geschwollen. — b) *Seitenrand der Zunge*: Epithelschicht sehr dünn, teilweise fehlend. Das Schleimhautbindegewebe besitzt erweiterte Lymphgefäße und bis an die Ober-

fläche reichende große Mengen von Lymphocyten. — c) *Zungengrund*: Der ziemlich dünne Epithelbelag ist nur in der Tiefe der Schleimhautkrypten gut erhalten, an der Oberfläche fehlt er meist. Eine ununterbrochene Rundzelleninfiltration durchsetzt, vermischt mit ziemlich reichlichen Russel-Körperchen, das Gerüst der Schleimhaut, meist in Form von Lymphocyten. Stellenweise aber sieht man Haufen von Plasmazellen, beinahe in „Reinkultur“. Manchmal reichen die Infiltrate etwas tiefer und durchsetzen die Zwischenräume der reichlich absondernden Schleimdrüsen. Diese besitzen oft erweiterte Ausführungsgänge und runde hyaline Körner im Innern von Drüsenzellen oder in der Lichtung von Alveolen. — d) *Rachen*: Hier sehen wir nur noch spärliche Reste von Epithel. Auf weite Strecken fehlt dasselbe und macht einem dünnen Fibrinbelag Platz. Auch tiefer im Schleimhautgerüst finden sich inselförmige Fibrinausscheidungen und häufchen- und strichförmige Ansammlungen von Lymphocyten, Plasmazellen und reichlichen Leukozyten. Das Bindegewebe ist ödematos, seine Fibroblasten und die Gefäßendothelien sind geschwollen. Große Zahl von Russel-Körperchen und losgelösten Bindegewebzellen. An einigen Orten erreichen die Entzündungsscheinungen die oberflächlichen Fasern der Rachenmuskulatur. Färbungen auf Bakterien ergeben nichts Besonderes.

*Histologische Diagnose*: Hochgradige subchronische mit Epithelverlust und fibrinoiden Belägen verlaufende Entzündung in der Schleimhaut und den Drüseninterstitien hauptsächlich des Zungengrundes und im Rachen.

*Fall 3. (Autopsie 601/19.)* Mann von 59 Jahren.

*Klinische Diagnose*: Perniziöse Anämie. (Schanker mit 20 Jahren.) WaR. jetzt negativ.

*Anatomische Diagnose*: Perniziöse Anämie. Hämosiderose von Leber, Niere, Milz. Blutbildung in Femurmark. Leichte Schrumpfniere, Lebernarben, Atrophie der Zungenbasis.

*Histologische Untersuchung*. a) *Zungenspitze*: Das Epithel findet sich meist in dünner Schicht, stellenweise fehlt es. Darunter sieht man ein dichtes Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen, das bis tief hinab in die Speicheldrüsen reicht, deren Zwischengewebe in Straßen durchsetzend. Die Drüsensekretion ist etwas gesteigert, einige Becherzellen enthalten hyaline, leuchtende, eosin gefärbte Einschlüsse. Bisweilen finden sich Leukocyten in Drüseneinlagerungen. Anderswo wieder durchziehen ziemlich breite, starre Bindegewebszüge die Drüsennäppchen. Polynukleäre Leukocyten finden sich in der Schleimhaut nicht sehr zahlreich. — b) *Seitenrand der Zunge*: Das Epithel ist hier besser erhalten, doch auch etwas verdünnt. Die Infiltration ist weniger dicht, doch reicher an polynukleären Leukocyten, speziell in den obersten Schleimhautteilen, wo sie ausschließlich aus solchen besteht. Die Bindegewebzellen sind vergrößert, die Gefäßendothelien geschwollen, der Gefäßinhalt reich an Leukocyten. Viele Leukocyten durchwandern die Epithelschicht. Einige lymphoide Wanderzellen dringen bis tief ins Fettgewebe. Vielleicht ist die Zahl der schmalen Muskelfasern größer als in der Norm; bisweilen sieht man etwas Kernvermehrung in ihnen. — c) *Zungengrund*: Das Epithel ist ein- bis zweischichtig, also stark verdünnt, z. T. auch defekt. Abgesehen von den Lymphknötchen sehen wir auch gleichmäßig ausgebreitete Ansammlungen von Lymphocyten um die Gefäße, die stark geschwollene Endothelien besitzen. Einige Lymphknoten schließen in ihrem Innern keimzentrumartige Haufen aus großen, epitheloiden Zellen mit bläschenförmigen Kernen ein. Dazwischen liegen Lücken, die teilweise von Lymphocyten, mit und ohne Karyorhexis, erfüllt sind. In den Speicheldrüsen nahe der Muskulatur bemerkt man

wieder Lymphocytent- und Plasmazelleninfiltrate zwischen den Drüsenläppchen und bisweilen stark erweiterte Ausführungsgänge.

*Histologische Diagnose:* Chronische, bis zwischen die Zungenspeichel-drüsen reichende Entzündung der Zungenschleimhaut, hauptsächlich gekennzeichnet durch Lymphocytent- und Plasmazelleninfiltrate. An wenigen Stellen Steigerung der Erscheinungen bis zu akuter Entzündung mit Ödem, Leukocytenanhäufungen und Epitheldefekten. Leichte Vermehrung des Bindegewebes in der Tiefe der Zunge.

*Fall 4. (Autopsie 35/22.) Frau von 38 Jahren.*

*Klinische Diagnose:* Perniziöse Anämie.

*Anatomische Diagnose:* Perniziöse Anämie. Hämosiderosis von Leber und Niere. Fettige Degeneration des Herzens. Zentrale Verfettung der Leberläppchen, Perihepatitis und Perisplenitis fibrosa. Fibröse Pleuritis. Cholecystitis chronica. Zungenbasis Atrophie. Akuter Darmkatarrh. Ptosis des Colon transversum.

*Histologische Untersuchung.* a) *Zungenspitze:* Epithel intakt. Im Stratum papillare Ödem, Lymphocytentinfiltrate. Große Kernhaufen (megakaryocytentartige Gebilde und Russel-Körperchen. Reichliche Entwicklung von Capillaren. Polynukleäre Leukocyten durchwandern da und dort das Epithel. Starke Leukocytose in den Gefäßen. — b) *Seitenwand der Zunge:* Epithel hier auffällig hoch. Schleimhautstroma reich an geschwollenen Fibroblasten in ödematöser Zwischensubstanz. Wenige Lymphocyten. — c) *Rachen:* Unter dem teils unveränderten, teils etwas gewucherten Epithel sieht man ein lockeres Stroma mit zahlreichen Capillaren. Pathologische Infiltrate fehlen. — d) *Speiseröhre:* Das Epithel im oberen Oesophagus ist stark geschwollen, so daß die Zellen oft zu großen Blasen werden, in denen sich kein Glykogen nachweisen läßt. Das Stroma der Schleimhaut ist ebenfalls ödematös, zeigt eine lockere diffuse Lymphocytentinfiltration und eine deutliche Leukocytose in den Gefäßen. Diese Erscheinungen nehmen allmählich nach den unteren Oesophaguspartien ab, wo auch die Epithelyakuolisierung nicht mehr zu finden ist.

*Histologische Diagnose:* Chronische Glossitis mit leichter Epithelproliferation. Leukocytose der Zungengefäße. Chronische Oesophagitis der oberen Partien mit auffälliger Vakuolenbildung im Epithel.

*Fall 5. (Autopsie 88/21.) Mann von 48 Jahren.*

*Klinische Diagnose:* Schwere Anämie. Chronische Nephritis.

*Anatomische Diagnose:* Allgemeine Anämie. Hämosiderose der Leber mit zentral verfetteten Läppchen und leichter Cirrhose. Hypothyreoidismus (Schilddrüse 12 g). Epitheliale Nephritis.

*Histologische Untersuchung.* a) *Zungenspitze:* Auf weite Strecken fehlt das Epithel. Wo das Bindegewebe frei zutage tritt, ist es von Fibrausscheidungen belegt und leicht sklerosiert. Es wird von relativ spärlichen Lymphocytentzügen durchsetzt und zeigt auch zwischen den reich entwickelten Capillaren fibrinoide Ausscheidungsherde. Die Blutgefäße sind strotzend mit polynukleären Leukocyten gefüllt, von denen ziemlich viele auch in das Gewebe austreten. Wo die Epitheldecke erhalten ist, sind sie spärlicher und durchwandern oft das Epithel. Stellenweise findet man ziemlich viele Pigmentzellen in den untersten Epithelzellagen und im darunter liegenden Stroma. Hier auch etliche Hämosiderinkörper und wandernde Gewebszellen. — b) *Seitenrand der Zunge:* Auch in diesen Partien fehlt weithin das Epithel. Die histologischen Veränderungen sind dieselben wie an der Spitze, nämlich: fibrinoide Ausschwitzungen an der Oberfläche und in der Tiefe das

ödematöse, reich von neugebildeten Gefäßen, Lymphocyten und polynukleären Leukocyten durchsetztes Schleimhautgerüst. An verschiedenen Stellen ist das Epithel nur auf ganz kleine Strecken durchbrochen; an seiner Stelle ein Fibrinpfpfen über einem Haufen von Kerentrümmern und polynukleären Leukocyten, Bilder, die sich klinisch wohl in Form kleiner Aphten äußern dürften. — c) *Zungengrund*: Epithel fast überall unverändert, aber sehr dünn, nur an wenigen, kleinen Stellen fehlend und durch Fibrin ersetzt. Eine ziemlich dünne Lymphocytenansammlung durchsetzt die auf einen schmalen Streifen beschränkte Bindegewebsschicht der Schleimhaut. Fettzellen reichen bis nahe an die Schleimhaut. Da und dort einige Leukocyten. In den Drüsen: Plasmazelleninfiltrate zwischen den Schläuchen, auch einige polynukleäre Leukocyten. Einige Ausführungsgänge sind erweitert, die Umrisse der Schleimzellen verwischt. — d) *Rachen*: Schöner Epithelbelag. Das Schleimhautgerüst nur in den allerobersten Schichten von wenigen Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt, die sich an einigen Orten zu kleinen Follikeln häufen. Die Plasmazellen überwiegen bedeutend an Zahl. In einer geringen Zahl von stark ödematos aufgelockerten Papillen finden sich auch einige Polynukleäre und dazwischen *Russel-Körperchen*. — e) *Speiseröhre*: In den oberen Speiseröhreteilen findet man neben den Lymphknötchen nur ganz geringe Lymphocytenstreifchen im Bindegewebe. Das Epithel ist sehr verdünnt, nicht abgeschilfert, da es nur aus einer bis zwei Lagen lebender Zellen besteht, über denen schon der Verhorngungsprozeß einsetzt. Tiefer unten im Oesophagus sind die Lymphknötchen etwas geschwollen, schließen kleine Epitheloidzellenhaufen ein; spärliche polynukleäre Leukocyten mischen sich unter die leichten diffusen Lymphocyteninfiltrate. Mastzellen sieht man ungefähr in gleicher Menge wie in der Norm.

*Histologische Diagnose*: Chronische und zum Teil akut-erosive Glossitis, vor allem an Zungenspitze und Seitenrand. Die Entzündungserscheinungen reichen hier oft ziemlich tief in die Schleimdrüsen hinein. Subakute Pharyngitis. Lymphknötchenhyperplasie und leichte, diffuse, chronische Entzündungserscheinungen im Oesophagus, die nur in den untersten Teilen etwas zu akuteren Formen aufflammen.

Dieser Fall von ziemlich bedeutendem Hypothyreoidismus ist nicht ganz sicher der perniziösen Anämie zuzuzählen. Die Zungenveränderungen sind nicht weniger stark als in den Fällen mit sicherstehender Diagnose. Ein Zusammenhang von Insuffizienz der Schilddrüse mit Biermerscher Krankheit wird ja von verschiedenen Seiten betont [*Pappenheim, Holler*<sup>1</sup>)]. Immerhin bleibt dieser Fall ungeklärt, ohne daß wir ihn in dieser Mitteilung auslassen wollten.

*Fall 6.* (Autopsie 555/21.) Frau von 39 Jahren.

*Klinische Diagnose*: Perniziöse Anämie. *Botriocephalus*.

*Anatomische Diagnose*: Schwere Anämie sämtlicher Organe. Rotes Knochenmark im Femur. Trübe Schwellung der Niere. Akute Bronchitis. Darmkatarrh.

*Histologische Untersuchung*. a) *Zungenspitze*: Epithelbedeckung im allgemeinen ohne Besonderheit. Das Papillengerüst ist ödematos, die Fibroblasten und die Endothelien der oft klaffenden Gefäße sind geschwollen. Daneben finden wir ziemlich reichliche Ansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen. Polynukleäre Leukocyten sind spärlich vorhanden. Da und dort einige *Russelsche Körperchen*. Bakterienfärbungen ergeben nichts Besonderes, außer einigen *Staphylo-*

<sup>1)</sup> *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 36.

kokkenhäufchen auf der Oberfläche des Epithels. — b) *Seitenrand der Zunge*: Auch hier ist die Epithelschicht normal hoch und zum großen Teil ohne Veränderungen, doch an einigen wenigen Stellen färbt sie sich schlechter und ist z. T. auf ein bis zwei Zellagen beschränkt. Das Bindegewebe sämtlicher Papillen ist sehr stark von Lymphocytēn durchsetzt, besonders in der Umgebung der weit klaffenden und mit stark geschwollenen Endothelien besetzten Gefäße. Der Gefäßinhalt selbst ist reich an Leukocyten, von denen sich auch ziemlich viel außerhalb der Gefäße befinden. Zerstreut in dem ödematösen Gerüst sehen wir bisweilen sehr große einkernige Zellen. Einzelne Papillen, besonders diejenigen mit schlecht gefärbten Epithelien, zeigen sich strotzend durchsetzt von polynukleären Leukocyten. Die ganzen Entzündungsscheinungen beschränken sich auf die Schleimhaut und gehen selten unter die Basis der Papillen. Weder die Muskulatur noch die Schleimdrüsen zeigen Veränderungen, außer einigen größeren Ausführungsgängen, die einen vielleicht schwach vergrößerten Plasmazellenmantel aufweisen. — c) *Zungengrund*: Unter der dünnen Epithelschicht sehen wir etliche Lymphknötchen, daneben aber unregelmäßige Streifen von Lymphocytēn, sehr zahlreichen Plasmazellen und einer großen Zahl von Russel-Körperchen von verschiedenen Ausmaßen. Einzelne kleine Blutgefäße sind strotzend gefüllt mit Leukocyten. Die Schleimdrüsenzellen in der Tiefe zeigen ziemlich verwischte Zellgrenzen als Zeichen von Hypersekretion. — d) *Pharynx*: Die Epithelbekleidung ist dünn, stellenweise ganz fehlend. Im Gerüst liegen ziemlich dichte Ansammlungen von Lymphocytēn, Plasmazellen und Leukocyten. Die Schleimhautgefäße sind dicht mit Leukocyten erfüllt.

*Histologische Diagnose*: Subchronische Entzündung im ganzen Schleimhautbereich der Zunge; stellenweise, besonders in den Seitenpartien, akute Entzündung mit Epithelnekrosen. Subakute, teils akute Entzündung des Pharynx.

*Fall 7. (Autopsie 537/21.) Frau von 38 Jahren.*

*Klinische Diagnose*: Perniziöse Anämie. Mitralklappenstenose.

*Anatomische Diagnose*: Allgemeine Anämie. Ekchymosen im Perikard. Leichte Herzhypertrophie. Lungenemphysem. Ptosis des Magens und des Kolons. Ekchymosen in der Speiseröhre. Drei Botriocephali von mehreren Metern Länge im Dünndarm.

*Histologische Untersuchung*. a) *Zungenspitze*: Der Epithelbelag ist fast überall leicht verbreitert. An einer Stelle erhebt er sich zu mindestens 15—20 Zellagen, die von einer hohen, parakeratotischen Schicht übertürmt werden. Das Epithel wird hier von vielen polynukleären Leukocyten durchwandert, die sich zwischen lebendem Epithel und der Hornschicht zu dichten Haufen, oft mit zerbröckelten Kernen, ansammeln. Die Papillen der Schleimhaut zeigen Ödem, Capillarsprossung, Plasmazellenansammlungen und viele eosinophile Leukocyten. Auf dem Epithel, teilweise auch in demselben findet man Oidium albicans in Myzelien- und Hefenform. — b) *Seitenrand der Zunge*: Das Epithel etwas verdünnt. Mäßige, kaum über das physiologische Maß hinausgehende Lymphocytēnfiltration. Wenige Plasmazellen. — c) *Zungengrund*: In einer Papille sieht man einige in die Tiefe dringende Epithelnester, z. T. mit kleinen Hornperlen (Carcinom im Beginn oder Mißbildung). Die Drüsen sezernieren stark, ihre Ausführungsgänge sind leicht erweitert. — d) *Rachen*: Das Epithel findet sich nur in 2—3 Zellagen, teilweise fehlt es ganz. Gerüst der Schleimhaut ödematös. Die Gefäße sind z. T. erweitert und besitzen einen hyalin-fibrinösen Aussehen. Im Inneren derselben manchmal Thromben, in ihrer Umgebung kleine Herde fibrinoider Nekrose. Um diese, aber auch im übrigen Bindegewebe polynukleäre Leukocyten, oft in Karyorrhexis. Daneben ziemlich

zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen. Die Entzündungsscheinungen machen an der Grenze der Muskulatur halt und senken sich nur in einigen Schleimdrüsen etwas mehr in die Tiefe. — e) *Oesophagus*: Das Epithel dünn, das Schleimhautgerüst locker. Einige Lymphocyten und Plasmazellen um die Schleimdrüsen, hier auch große *Russel-Körperchen*. Die Gefäßendothelien sind geschwollen. Lymphocyten und polynukleäre Leukocyten sind wenig dicht in der ganzen Schleimhaut zerstreut.

*Histologische Diagnose*: Chronische Glossitis. An der Zungenspitze mit Soor belegte Leukoplakie. Hier etwas akute Entzündungsscheinungen. Chronische Pharyngitis mit akutem Schub (multiple Erosionen und Nekrosen in der Tiefe). Leichte subchronische Oesophagitis.

*Fall 8. (Autopsie 40/22.) Frau von 40 Jahren.*

*Klinische Diagnose*: Botriocephalus-anämie.

*Anatomische Diagnose*: Hochgradige Anämie. Siderose der Leber. Fettige Degeneration des Herzens. Magen- und Darmkatarrh. Endocarditis mitralis. Alte Niereninfarkte.

*Histologische Untersuchung*. a) *Zungenspitze*: Das Epithel fehlt nirgends. Im Gerüst der Schleimhaut mit stark verlängerten Papillen sehen wir vor allen eine hochgradige Wucherung der seßhaften Bindegewebsszellen und der Capillaren. Die ersten und die Gefäßendothelien sind stark geschwollen. Viele Capillaren sprossen in Form von großen endothelialen Riesenzellen. Diese Wucherungsscheinungen übertreffen an Stärke die Infiltration mit Lymphocyten und Leukocyten, die oft in kleinen Häufchen perivasculär angeordnet liegen. An einer Stelle ist die Epithelschicht hochgradig verdickt und von einem sehr breiten, parakeratotischen Hornlager überdeckt; in den weit ausgezogenen Papillen sieht man Lymphocyten und in größerer Menge Leukocyten. — b) *Seitenrand der Zunge*: An einer Stelle ist das Epithel defekt. Hier ist das Bindegewebe etwas verdichtet durch breitere, alte kollagene Bindegewebefasern. Zwischenzüge von jungen Fibroblasten und polynukleären Leukocyten. Die Oberfläche dieses Geschwürs wird gebildet durch einen sehr breiten diphtheroiden Belag, in dem man noch die Spuren thrombosierter Gefäße findet. Auch in der darunterliegenden Bindegewebsschicht sieht man viele thrombosierte Blutgefäße. Bakterienfärbungen ohne Besonderheiten. Das Geschwür misst 1,3 cm. — c) *Zungengrund*: Epitheldecke dünn oder fehlend. Darunter Lymphocyteninfiltrate, am dichtesten unter entblößten Stellen. Auch einige Plasmazellen, hauptsächlich gegen die Speicheldrüsen hin, die vor allen um die Ausführungsgänge breite Zellmantel tragen. Die Sekretgranula der serösen Drüsen färben sich auffallend scharf. An verschiedenen Orten sieht man unter kleinen Epitheldefekten fibrinoide Nekroseherdchen, umgeben von Leukocyten und zerbröckelten Kernresten. — d) *Rachen*: Die Epitheldecke ist teils gut erhalten, teils nekrotisch, teils geschwunden. Im Stroma sehen wir Ödem, Schwellung der Fibroblasten und Gefäßendothelien. Viele Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt, dessen Leukocyten Randstellung einnehmen; andere sind thrombosiert. Einzelne Lymphgefäße sind durch Fibrinpfröpfe verödet, andere von polynukleären Leukocyten vollgestopft. Im Zwischengewebe sieht man breite Striche von Fibrin und dazwischen dichte Züge von polynukleären Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen, auch etliche *Russel-Körperchen*. Die Schleimdrüseninterstitien sind ebenfalls von diesen Zellen durchsetzt, stellenweise wandern Leukocyten durch das Epithel, vor allem der Ausführungsgänge. Diese besitzen eine oft stark gewucherte Auskleidung, die 8—9 Zelllagen aufweisen kann. — e) *Oesophagus*: In den oberen Partien ist das Epithel dünn, stellenweise nekrotisch oder fehlend. Wo es verschwunden ist, sind die Entzündungsscheinungen stärker

in Form von hochgradigem Ödem und Schwellung der Fibroblasten und Endothelien. Die Bindegewebszellen haben sich oft von den Bindegewebefasern gelöst. Daneben haben wir starke Durchsetzung des Gewebes mit Lymphocyten, wenigen Plasmazellen und vor allem sehr vielen Leukocyten. Letztere erfüllen auch die erweiterten Lymphgefäß. Im mittleren Oesophagus fehlt auf kleinen Strecken das Epithel. Hier überwiegen die Lymphocyten in den Infiltraten. Weiter unten in der Speiseröhre erkennen wir nur noch eine Leukocytose der Blutgefäß.

*Histologische Diagnose:* Schwere chronisch-entzündliche Glossitis mit einigen breiten, fibrinbelegten Nekrosen und Erosionen. Leukoplakie an der Zungenspitze. Chronische Pharyngitis mit akuter Verschlimmerung; auch hier zahlreiche Erosionen. Akute Oesophagitis, vor allem in der oberen Hälfte; daneben auch Zeichen chronischer Entzündung. Bakteriologisch-mikroskopische Untersuchung ergebnislos.

Wir finden also, um die histologischen Ergebnisse kurz zusammenzufassen, bei der perniziösen Anämie in der *Schleimhaut der Zunge und des Rachens stets eine subchronische Entzündung, oft im Zustand akuter Verschlimmerung*. Die Entzündungserscheinungen äußern sich in dichten Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen mit Vorwiegen der letzteren. Das Bindegewebe ist meist ödematos aufgelockert und zeigt stark geschwollene Fibroblasten. Die Gefäße sind oft in Wucherung begriffen und besitzen Knospen in Form endothelialer Riesenzellen. Die Gefäßwände tragen eine vergrößerte Endothelauskleidung. In großer Zahl befinden sich Russel-Körperchen im Gewebe, auch die Mastzellen sind bisweilen leicht vermehrt. Ferner sehen wir in den meisten Fällen, auf weiten Strecken oder nur in kleineren Zonen, viele polynukleäre Leukocyten, teils in den Gefäßen als Ausdruck einer örtlichen Leukocytose, teils gleichmäßig im Bindegewebe verstreut. Die Entzündungserscheinungen reichen im allgemeinen nicht tiefer als das Schleimhautgerüst, senken sich aber bisweilen auch zwischen die stark absondernden Zungenspeicheldrüsen hinab. Muskelatrophie und fibröse Schrumpfung fehlen im allgemeinen. Sie sind nur in einem Falle (Fall 3<sup>o</sup>) vorhanden und hier vielleicht mit Syphilis in Zusammenhang zu bringen. Das Epithel der Zungenschleimhaut ist stellenweise etwas verdickt, bisweilen in starker Ersatzbildung begriffen (weit hinaufreichende Mitosen). An anderen Orten ist das Epithel verdünnt, oft nekrotisch, und kann auf mehr oder minder weiten Strecken fehlen. Es ist dann durch fibröse Belege ersetzt. Auch in der Tiefe des Schleimhautgerüsts finden sich hier fibrinoide Ausscheidungen und Nekrosen. In 2 Fällen fanden wir an der Zungenspitze typische Leukoplakie, in einem 3. etwas weniger deutlich. Bakterienfärbungen ergaben keine nennenswerten Befunde, außer einem selbstverständlich zu erwartenden dünnen Belag von Staphylokokken auf der Oberfläche des Epithels. Ein Fall zeigte einen oberflächlichen Soorbelag auf einem leukoplakischen Herd. *In der*

*Speiseröhre* finden wir bedeutend *weniger starke Entzündungserscheinungen*; sie sind mehr *chronischer Art* und vorwiegend *in den oberen Abschnitten*. Die Veränderungen klingen gegen den Magen hin allmählich ab und lassen sich weiter unten nur noch in einer Leukocytose der Blutgefäße erkennen.

Es scheint uns bedeutsam, daß diese Veränderungen sich in sämtlichen Untersuchungen fanden, deren Diagnose *Biermersche Anämie* feststeht. Sie übertreffen, wie oben erwähnt, bei weitem die Entzündungserscheinungen bei sekundären Anämien und Infektionskrankheiten. Diese Tatsache spricht doch sehr dafür, daß wir hier nicht lediglich Schädigungen begegnen, die sich rein sekundär als Folge herabgesetzter Widerstandskraft entwickelt haben. Dagegen spricht auch, daß sich die Zungenveränderungen bei perniziöser Anämie so oft als Frühsymptom einstellen. So berichtet *Naegeli*<sup>1)</sup> über Fälle, wo bei fast 100% Hb die Veränderung schon deutlich war, und wo sie es war, welche die Patienten zum Arzt führte.

In diesem Zusammenhang möchten wir daran erinnern, daß die Zungenschleimhautaffektion bei perniziöser Anämie im allgemeinen klinisch einen cyclischen Verlauf aufweist, indem sie zeitweise verschwindet und mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Sinken der Hämoglobin Zahl wieder aufzuflammen pflegt. In keinem unserer Fälle aber, die doch sämtlich bis zu ihrem Tode längere Zeit in klinischer Beobachtung gestanden hatten, fand sich im Krankenhausprotokoll ein Vermerk über vorausgegangene Zungenbeschwerden, obschon stets auf solche geachtet worden war. Wir können deshalb feststellen, daß, ohne ihrem Träger Beschwerden zu verursachen, andauernd entzündliche Veränderungen in der Zunge als etwas Typisches fortbestehen. Sie erwiesen sich dabei, wie *Hunter*<sup>2)</sup> erst kürzlich wieder mit Nachdruck betonte, als wichtiges pathologisch-anatomisches Partialsymptom der perniziösen Anämie. Sie sind an und für sich nicht pathognomonisch, doch mögen sie bei genügender Stärke sicherlich, z. B. in unklaren Fällen, mit zur Diagnosestellung der *Biermerschen* Krankheit helfen.

Und nun noch ein Wort über die pathogenetische Stellung dieser Zungenveränderungen: Man kann ihnen eine primordiale Rolle zuschreiben als Zeichen für die erste Schädigung des Organismus durch das unbekannte Agens der perniziösen Anämie, wobei man sich die Zunge als Eintrittspforte vorzustellen hätte. Andererseits könnte die Mundschleimhaut vielleicht, wie für so viele andere Gifte, auch für das anzunehmende Pernicioskagift den Ausscheidungsort bilden. Für diese zweite Möglichkeit ist die Tatsache zu verwerten, die z. B. auch *Naegeli* hervorhebt: wir finden die Munderkrankung (wie auch die Magenschleimhautatrophie)

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Brit. med. journ. 1922.

sowohl bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie als auch bei der Botriocephalus-anämie (vgl. Fälle 6, 7, 8). Immerhin ist das nicht ausschlaggebend, da wir nichts Sichereres wissen über die Art und Weise, auf die der Botriocephalus, und das nur in so wenigen Fällen, zum Krankheitsbild der perniziösen Anämie führt.

Die Zungenveränderungen als Ausdruck minderwertiger Konstitution zu betrachten [*Morawitz und Cobet*<sup>1</sup>]), wie das viele Forscher für die Magenschleimhautveränderungen tun, ist wohl nicht angängig, da sie ja stets nur zusammen mit den übrigen Hauptkrankheitsanzeichen der perniziösen Anämie, wie Knochenmarks- und Blutbildung veränderungen, auftreten.

Die Mehrzahl der Forscher neigt heute zur Ansicht, daß die Magenschleimhautatrophie bei perniziöser Anämie, die der Achylie zugrunde liegt, nicht entzündlicher Genese sei. Sehr beweisend ist in dieser Hinsicht der Fall von *Martius*<sup>2</sup>) (Atrophie der Magenschleimhaut zweier Kinder eines an *Biermerscher Krankheit* verstorbenen Vaters). Und wenn auch die Atrophie den Endausgang einer chronischen Gastritis bilden sollte [*Stoerk*<sup>3</sup>]), so ist es doch verwunderlich, daß wir bei der Sektion von Perniciosaleichen immer Endstadien ohne entzündliche Schübe finden. Die Zungen- und Rachenerkrankung weist also im Sektionsbild der perniziösen Anämie einen besonderen Charakter auf: *In ihr liegt der einzige sichere* und dabei, wie wir gesehen haben, *ständige entzündliche Prozeß*. Dabei wollen wir nicht entscheiden, ob es sich um Reaktionen handelt, die pathogenetisch denjenigen an Knochenmark, Magen und Rückenmark gleichwertig wären, und bei denen die morphologische Besonderheit nur in der Eigenartigkeit des Bodens läge; andererseits könnte vielleicht doch die *histologische Sonderstellung* der Zungen- und Rachenveränderungen auf einer *pathogenetischen Eigenart* beruhen und der Mundhöhle in der Entstehung des ganzen Leidens eine hervorragende Rolle zufallen, wie das neuerdings wieder *Hunter* verteidigt. Morphologische Betrachtungsweise scheint auch hier für die weitere Verfolgung des Problems im Stiche zu lassen. Ob die experimentelle Phase, in die das Studium der *Biermerschen Krankheit* eingetreten ist, auch diese Frage lösen kann, wird die Zukunft weisen. Jedenfalls dürfte die weitere Erforschung der Zunge als leicht zugängliches Organ, sei es am Lebenden oder gleich nach dem Tode, noch manches Licht werfen in die Entstehungsweise der perniziösen Anämie.

#### *Zusammenfassung.*

1. Es werden die Zunge und der Rachen, in einigen Fällen auch die Speiseröhre von 5 Fällen kryptogenetischer perniziöser Anämie

<sup>1</sup>) Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. 6. 1912.

<sup>2</sup>) Konstitution und Vererbung 1914, S. 124.

<sup>3</sup>) Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 44.

und von 3 Fällen von Botriocephalus-anämie histologisch untersucht.

2. In keinem unserer Fälle ist vorgeschiedlich noch klinisch etwas über Mundschleimhautveränderungen bekannt.

3. Es finden sich jedoch in sämtlichen Fällen subchronische bis akute Entzündungen der Schleimhaut der Zunge und des Rachens, in geringerem Maße auch der Speiseröhre. In ihrer Stärke übertrifffen die Veränderungen diejenigen sekundärer Anämien um vieles.

4. Veränderungen der Mund-Rachenöhle bilden die einzigen beständigen entzündlichen Veränderungen im perniziös-anämischen Körper.

5. Die Gleichartigkeit der Mundschleimhautveränderungen bei kryptogenetischer perniziöser Anämie und bei Botriocephalus-anämie spricht dafür, daß sie in beiden Erkrankungen nach demselben pathogenetischen Prinzip entstehen. Dabei ist aber nicht zu entscheiden, ob die Mundschleimhaut irgendwelche Giftstoffe ausscheidet oder aufsaugt.

Es empfiehlt sich, die Frage im Tierversuch weiter zu verfolgen.

---